33 H 56

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik zu Berlin.
(Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus).

Wie ist die Koliagglutination im Verlauf von Darmtuberkulose zu beurteilen?

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 12. JANUAR 1909

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Eduard Mayer,

approb. Arzt aus Nürtingen, Unterarzt beim 9. württemberg. Inf.-Regt. Nr. 127.

OPPONENTEN:

Herr Unterarzt Luithlen,
„ „ Seeliger,
„ „ Strauss.

BERLIN 1909.
Druck von L. Schumacher.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. Kraus.

Meinen lieben Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0149

Als Grundlage für die weiteren Ausführungen sollen zunächst die komplizierten Verhältnisse des Agglutinationsvorganges im allgemeinen kurz skizziert werden, um die Faktoren kennen zu lernen, welche beim Zustandekommen der Agglutination mitwirken, bezw. modifizierend oder hemmend eingreifen, und um die Bedeutung der Agglutination als Zeichen einer Reaktion des Organismus zu würdigen. Sodann müssen die besonderen Eigentümlichkeiten der Koliagglutination erörtert werden: zunächst das Vorkommen von sog. „Normalagglutination" des B. coli, dann die Besonderheiten der Bildung von „Immunagglutininen" bei Koliimmunisierungen und bei unzweifelhaften Koliinfektionen und endlich die Frage der Koliagglutination bei Typhösen, die ja insofern ein Analogon zu der Frage des Themas bildet, als bei Typhösen ja auch Ulzerationen der Darmwand vorkommen, was hier wie dort an eine Sekundärinfektion durch B. coli denken lässt. Um der eigentlichen Lösung unserer Frage näher zu kommen, habe ich dann noch eine Reihe systematischer Untersuchungen über Koliagglutination bei Tuberkulösen angestellt und zum Schluss deren Ergebnis unter Beachtung der vorhergehenden Erörterungen zusammengestellt.

Seitdem durch die Veröffentlichung Grubers und Durhams im Jahre 1896 die „**Agglutination**", wie sie Gruber nannte, als eine feststehende Tatsache in die Bakteriologie aufgenommen worden war und durch Widal in die praktische Medizin als ein wichtiges differentialdiagnostisches Symptom bei Typhus abdominalis eingeführt war, sind die einschlägigen Zeitschriften gefüllt mit kleinen und grösseren Abhandlungen über dieses Phänomen. Die ersten Beobachtungen reichen aber viel weiter zurück. Schon im Jahre 1889 findet sich nach Jatta (12) die Zusammenballung von Bakterien von Charrin und Roger angedeutet. Weiterhin wurden im Jahre 1891 von Metschnikoff und andern, im Jahre 1893 von Isaëff und andern ähnliche Beobachtungen gemacht. Bordet gab im Jahre 1895 eine ausführliche Beschreibung.

Die Agglutination besteht darin, dass Bakerien durch ein wirksames Serum zunächst, soweit sie beweglich sind, in ihrer Bewegung gehemmt und dann zusammengeballt werden. Der Ausdruck „Agglutination", d. h. Verklebung, gibt eine falsche Vorstellung von dem Vorgang. Zwar ist man über die Ursachen und den näheren Hergang der Er-

scheinung im einzelnen noch nicht ganz im klaren, doch so viel darf man wohl als sicher annehmen, dass man sich den Vorgang nicht grob mechanisch als Verklebung vorstellen darf, vielmehr erinnert er sehr an die Ausfällung von Eiweiss oder von Suspensionen und kolloiden Lösungen, um hier wie im folgenden den Ausführungen Paltaufs (20) zu folgen. In der Tat ist die Agglutination von Bakterien durch chemische Substanzen, z. B. Formalin, starken Alkohol, Saffranin u. a., der echten Serumagglutination sehr ähnlich.

Dass es sich bei der Agglutination um eine chemische Verbindung zweier Eiweisskörper handelt, ist nach Paltauf so gut wie erwiesen. Dabei sollen auf jeder Seite zweierlei Gruppen eine Rolle spielen: zunächst soll eine Bindung stattfinden zwischen der bindenden Gruppe der agglutinablen Bakteriensubstanz und der, entsprechend der Ehrlich'schen Nomenklatur benannten, haptophoren Gruppe des Agglutinins, d. h. des wirksamen Serumbestandteils. Sodann soll die Fällung zustandekommen durch Einwirkung der funktionellen (= zymophoren oder agglutinophoren) Gruppe der Agglutinine auf die koagulable Gruppe der Bakterien; zum Zustandekommen dieser Fällung ist unter allen Umständen ein Salz erforderlich, das sich wohl chemisch mit dem neuen Körper verbindet [Joos (20)].

Mit der Annahme, dass es sich bei dem Zustandekommen der Agglutination um zweierlei, nämlich bindende und fällende Gruppen, handelt, steht durchaus im Einklang die Beobachtung mancher Modifikationen der Agglutination.

Diese können erstens durch die Inagglutinabilität der Mikroorganismen zustande kommen. Dies ist der Fall, wenn die koagulable Substanz der Bakterien fehlt oder schon gebunden ist. Fehlen kann die koagulable Bakteriensubstanz durch Zerstörung infolge von Erhitzen oder Säureeinwirkung; auch gewisse Wachstumsveränderungen gehen mit Ausbleiben der koagulablen Bakteriensubstanz einher.

So verliert z. B. das B. prodigiosum durch Züchtung bei 37° nicht nur seine rote Farbe, sondern auch seine Agglutinabilität [nach Kirstein (15)], während ihm die Fähigkeit, die haptophore Gruppe der Agglutinine zu binden, verbleibt. Auch bei gewissen Stämmen von Typhusbazillen hat man ein Fehlen der Agglutinabilität bemerkt, jedoch nur während einiger Generationen, da sie durch Weiterzüchten auf künstlichen Nährböden stets agglutinabel wurden [Kirstein (15)]. Wie das Züchtungsalter, so spielen noch andere Momente eine Rolle bei der Agglutinabilität; so sollen unbewegliche Typhusbazillen nicht agglutinabel sein; dass die Virulenz von Einfluss ist, scheint nach Jatta (12) nicht richtig, dagegen ist das Nährsubstrat der Bakterien nicht gleichgiltig. Am wichtigsten für unser Thema ist die Beobachtung fürs eigne Serum inagglutinabler Kolibazillen, die bei der künstlichen Immunisation ein Serum erzeugen können, das andere Kolistämme agglutiniert; was bei diesen Kolistämmen einer Agglutination entgegenwirkt, ist nicht festgestellt (20).

Neben dem Fehlen der koagulablen Bakteriensubstanz ist die Bindung der agglutinablen Bakteriensubstanz ein Grund für die Inagglutinabilität der Bakterien, d. h. Bakterien können inagglutinabel

sein, wenn zwar die koagulable Gruppe vorhanden war, aber die ganze agglutinable Substanz schon durch die haptophore Gruppe eines Agglutinins besetzt ist, das die Fähigkeit hatte zu binden, aber nicht die, zu fällen. Ein solches Agglutinin wird Agglutinoid genannt.

So könnte man die Inagglutinabilität der Bail'schen Typhusbazillen aus dem Peritonealexsudat immunisierter Meerschweinchen nach Paltauf (20) dadurch erklären, dass man annimmt, ihre agglutinable Substanz sei durch ein im Körper des Meerschweinchens wirkendes Agglutinoid gebunden. Dem entspräche auch die Inagglutinabilität frisch isolierter Typhusbazillen aus dem Spätverlauf des Typhus, wobei allerdings die Vererbbarkeit der Inagglutinabilität auf die nächsten Typhusbazillengenerationen auffallend wäre.

Die erste Ursache für die Agglutinationshemmung lag im Bakterium selbst. Eine zweite Ursache liegt in der Veränderung des Agglutinins. Wie schon erwähnt wurde, heisst ein so modifiziertes Agglutinin „Agglutinoid". Diesem fehlt die funktionelle Gruppe, während die haptophore vorhanden ist. Durch Einwirkung von Säure oder Lauge auf Agglutinin kann künstlich Agglutinoid erzeugt werden.

Neben diesen im Wesen der reagierenden Substanzen gelegenen Veränderungen können auch äussere Einflüsse die Agglutination hemmen bezw. fördern. Die Lösung kann chemisch widrige Verhältnisse darbieten. Es wurde schon oben erwähnt, dass ohne ein Salz die sichtbare Agglutination nicht zustande kommt. Ferner soll nach Iversen (14) durch Pneumonieserum die Agglutination des Typhusserums mit Typhusbazillen herabgesetzt werden.

Er stützt sich dabei auf Beobachtungen von Typhuskranken, bei denen eine croupöse Pneumonie im Laufe der Krankheit hinzukam; dabei fand er nämlich ziemlich regelmässig Herabsetzung oder wenigstens Verhinderung einer stärkeren Steigerung der Typhusbazillen-Agglutination des Serums; ausserdem aber begründet er seine Ansicht durch die Beobachtung von Kraus, der bei einem atypischen Typhusfall zunächst die Typhusbazillen-Agglutination bei Verdünnung 1:30 positiv, dann 1 Tag vor dem Tode des Patienten negativ fand; der Sektionsbefund ergab Typhus abdominalis mit croupöser Pneumonie. Daraufhin mischte Kraus 1 Tropfen Typhusserum mit 30 Tropfen Pneumonieserum: in diesem Gemisch wurden Typhusbazillen nicht agglutiniert; ebenso stellte er eine Mischung her von 1 Tropfen Typhusserum und 30 Tropfen Bouillon: durch dieses Gemisch wurden Typhusbazillen stark agglutiniert.

Andere Autoren weisen eine Beeinflussung des Typhusserums durch Pneumonieserum zurück [Stefanelli nach Castellani (6)]. Wie dem auch sei, jedenfalls muss man bei Hemmung der Agglutination auch an das Dazwischentreten einer dritten widrigen Substanz denken. Weitere äussere Umstände, welche die Agglutination beeinflussen, sind die Temperatur, ferner die Zeitdauer der Serumeinwirkung auf die Bakterien. Auch je nach der Art der Beobachtung, mikroskopische oder makroskopische, ist das Resultat der Agglutinationsprüfung ein verschiedenes.

Dies alles muss bei der Untersuchungsmethode berücksichtigt werden, will man Irrtümer vermeiden. Die Hauptfrage, die bald so,

bald so beantwortet wird, ist die, soll man mikroskopisch oder makroskopisch beobachten. Für differentialdiagnostische Untersuchungen empfiehlt Kolle die makroskopische Beobachtung, da die mikroskopische Reaktion sich oft in ziemlich starken Verdünnungen als sogen. „Mitagglutination“ (s. u.) zeige und die makroskopisch sichtbare Agglutination bei der sog. Mitagglutination nur in vielfach stärkerem Serum auftrete, während bei der Prüfung „homologer“ (s. u.) Bakterien die Agglutination für mikroskopische und makroskopische Untersuchung in ähnlichen Verdünnungen positiv sei (20). „Unbedingt ist ferner das makroskopische Verfahren vorzuziehen und einzig geeignet, ein sicheres Urteil abzugeben in all den Fällen, in welchen die zu agglutinierenden Bakterien de norma die Neigung haben, sich zu agglutinieren, wie Tuberkelbazillen, Diphtheriebazillen, Streptokokken usw.“ (20). Jedoch ist zur Grenzbestimmung nach Stern die mikroskopische Methode zu empfehlen, und zwar ist die Grenze erreicht, wenn nach zweistündigem Verweilen der Bouillonaufschwemmung einer zwölfstündigen Agarkultur im Brutschrank bei 37° noch Häufchen von 3—4 Bakterien sich finden. Dieses Agglutinationsvermögen wird A_2 bezeichnet. Entsprechend beschreibt Rostoski (25) die Grenzbestimmung. Selbstverständlich ist die mikroskopische Methode die sicherste, doch kommen bei ihr Verwechslungen vor infolge der oben erwähnten Eigenschaft mancher Bakterien, spontan kleine Häufchen zu bilden. Daher ist eine makroskopische Kontrolle von Nutzen; auch schützt vor Verwechslung das Ansetzen von Proben mit steigendem Serumzusatz, wobei man die zunehmende Agglutination in stärkerem, d. h. weniger verdünntem Serum beobachtet. Die mikroskopische Grenze liegt über der makroskopischen; bei hochwertigen Seren ist die erstere nach Bruns und Kayser (4) etwa 10 mal so hoch als die zweite gelegen; wenn die Reaktion makroskopisch z. B. eben noch bei Verdünnung 1 : 10 000 sichtbar ist, kann sie mikroskopisch noch bei etwa 1 : 100 000 beobachtet werden; „mit dem Sinken des Agglutinationstiters rücken die makroskopische und mikroskopische Grenze des positiven Ausfalls (nach jenen Autoren) einander immer näher“.

Eine zweite Frage ist die: wann ist die echte Agglutination als beendet zu betrachten? In der Regel wurde von den Autoren der Agglutinationsvorgang nach zwei- bis dreistündigem Verweilen der Probe im Brutschrank abgebrochen. Nach Porcile (22) ist aber die Reaktion erst nach 20stündigem Verweilen bei 37° abgeschlossen, wenigstens für die makroskopische Untersuchung, dagegen änderte sich nach Radzievsky (23), der auch makroskopisch beobachtete, bei Einwirkung von Koliserum auf Kolibakterien nach 5—6 Stunden das Aussehen der Aufschwemmungen nicht mehr.

Endlich müssen bei der Agglutinationsuntersuchung all die oben erwähnten Faktoren berücksichtigt werden, welche auf den Vorgang hemmend oder fördernd einwirken. Es sei hier nochmals daran erinnert, dass in

seltenen Fällen frisch isolierte Kulturen inagglutinabel sind, ferner dass ein Salz zum Zustandekommen der Agglutination unbedingt erforderlich (S. 6) und dass die Temperatur von wesentlichem Einfluss ist. Um die bisweilen eintretende Spontanagglutination zu vermeiden, werden zur Untersuchung nur junge 12- bis 24stündige Kulturen verwandt und ausserdem noch Kontrollröhrchen ohne Serum zur Beobachtung eventuell eintretender Spontanagglutination angesetzt. Zur Beurteilung der Untersuchungen müssen nach diesen Ausführungen stets genaue Angaben über die angewandte Methode gemacht werden, da man nur dann die verschiedenen Resultate untereinander vergleichen kann.

Ich lasse daher eine genaue Schilderung der von mir angewandten Methode folgen[1]); es ist dieselbe, welche Jürgens in No. 25 des Jahrganges 1905 der Medizinischen Klinik (13b) und im 43. Band der Zeitschrift f. Hyg. u. Inf. (13a) angegeben hat.

Das Blut wurde (mit Ausnahme der Neugeborenen und deren Mütter, wo das Blut bei der Geburt aus der Nabelschnur bzw. aus den blutenden Genitalien gewonnen wurde, und von Patient 23, 24 und 62, wo es durch Venaesektion erhalten wurde) bei allen Patienten nach Einstich in das durch Aether gereinigte und hyperämisch gewordene Ohrläppchen mittelst Kapillaren entzogen. Diese wurden zugesiegelt und einige Zeit verwahrt, nach etlichen Stunden oder sogar nach wenigen Minuten wurde das Blutkoagulum herausgezogen, während das Serum im Röhrchen zurückblieb und eventuell bei grösserer Beimengung von Blutkörperchen in eine andere Kapillare übergefüllt wurde. So konnte das Serum tage- und wochenlang bei Eisschranktemperatur aufbewahrt werden. Wenn nun Agglutinationsversuche angestellt werden sollten, so wurden mittelst Pipette z. B. 0,1 ccm Serum abgemessen; wollte man nun 50fache Verdünnung herstellen, so wurden 4,9 ccm physiologischer Kochsalzlösung beigefügt; durch Hinzufügung entsprechender Mengen Kochsalzlösung wurden weitere Verdünnungen erzielt. Von diesen wurde dann je 1 ccm in ein Reagenzröhrchen gebracht und hierin von einer meist auf Drigalski-Conradischen Lakmus-Agarplatten ausgestrichenen 12—18stündigen Kultur 1 Oese zerrührt und durch Schütteln gleichmässig zerteilt. Sodann kamen diese Aufschwemmungen in den Brutschrank, wo sie bei 37° C. 2—3 Stunden verblieben. Die Beobachtung geschah in der Hauptsache mikroskopisch unter makroskopischer Kontrolle und zwar mit Oelimmerson, künstlicher Auerlichtbeleuchtung ohne Beleuchtungssammellinse; bei dieser Anordnung war eine rasche und deutliche Orientierung möglich; die Deckgläschen müssen natürlich so dünn sein, dass der ganze Tropfen auch in seinen unteren Partien durchmustert werden kann. Als Stufen des Agglutinationsgrades wurden folgende festgesetzt:

|| makroskopisch: deutliche Haufenbildung; mikroskopisch: grosse und kleine Haufen von Bakterien, fast keine einzelnen Stäbchen.

+ makroskopisch: eben noch erkennbare Agglutination; mikroskopisch: grosse und kleine Haufen, dazwischen noch einzelne Bakterien.

− makroskopisch: keine erkennbare Agglutination; mikroskopisch: in jedem Gesichtsfeld eine grössere Anzahl meist kleiner Häufchen, dazwischen sehr viele Einzelbakterien.

---

1) Vergl. auch Zeitschr. f. klin. Medizin. 64. Bd. 5. u. 6. Heft.

± mikroskopisch: da und dort noch ein deutliches Häufchen von 3—5 Bakterien, in einem Gesichtsfeld oft nur ein oder einige wenige solcher Häufchen („A_2“ der Autoren).

0 weder makroskopisch noch mikroskopisch erkennbare Agglutination.

Die Kolikulturen wurden durch Ausstreichen von Fäces auf Drigalski-Conradischen Lakmus-Agarplatten erhalten. Es wurden die grossen roten Kolonien, die durchscheinend waren und ihre Umgebung röteten, weiterverimpft; bei zahlreichen Stämmen wurden weitere kulturelle Proben angestellt (Milchgerinnung, Indolbildung, Lakmusmolketrübung und -rötung, Gelatinewachstum u. a.), ausserdem wurden sämtliche im hängenden Tropfen beobachtet und als die charakteristischen Kurzstäbchen erkannt. Die Beweglichkeit war meist auf mehr oder weniger starkes „Vibrieren“ und geringe allmähliche Veränderung der gegenseitigen Lage beschränkt, selten wurden lebhaft bewegliche schiessende Stäbchen gefunden; dies entspricht den Befunden Radzievskys, der unter 71 Kolistämmen 31 unbewegliche fand, während nur bei 18 deutliche Beweglichkeit und bei 22 erst nach längerem Suchen Bewegung einzelner Individuen zu konstatieren gewesen war.

Zum Zustandekommen einer Agglutination müssen sowohl in den Bakterien als auch in dem betreffenden Serum reagierende Substanzen vorhanden sein. Der Stoff in den Bakterien, soweit sie überhaupt agglutiniert werden, ist das Primäre, das Agglutinin des Serums entsteht im allgemeinen (vgl. dagegen S. 13: „Normalagglutine“!) erst sekundär als Reaktion auf das Eindringen von agglutinogener Substanz, welche als identisch mit der agglutinablen angesehen wird; so ist die Agglutininbildung ein Zeichen für die Resorption „von Bakterienkörpersubstanzen, den nicht giftigen Eiweissbestandteilen der Bakterienzelle“ (20, S. 765). Diese Agglutinine sind zwar nicht absolut, aber doch relativ spezifisch für die Bakterienart, von der die agglutinogene Substanz stammte (vgl. S. 14 f. Mitagglutinine! S. 6 Agglut. durch chemische Substanzen!).

Verschiedene Faktoren beeinflussen die **Entstehung der Agglutinine.** Nicht jede Bakterienart erzeugt in gleicher Menge Agglutinine; es gibt pathogene und nicht pathogene Bakterien, die viel, andere, die nur wenig oder gar keine Agglutinine hervorrufen; sogar unter Mikroorganismen, die denselben Namen tragen, nämlich den Stämmen von B. coli, gibt es diese Verschiedenheiten der Agglutininbildung. Auch Bakterien, die selbst inagglutinabel sind, wie die S. 6 erwähnten Säurebakterien oder die farblosen Prodigiosusstämme erzeugen nach Kirstein (15) noch Agglutinine, da ihnen ja nicht die ganze agglutinable Bakteriensubstanz fehlt, sondern nur die koagulable (s. S. 6); immerhin sollen nach Paltauf (20) im allgemeinen schwach agglutinable Kulturen weniger Agglutinine erzeugen als stark agglutinable.

Damit der Organismus Agglutinin bildet, müssen nicht die ganzen Bakterien, sondern nur ihre agglutinogenen Substanzen resorbiert werden; durch Versuche wurde festgestellt, dass diese in toten Bakterien, in Sporen, filtrierten Kulturen, Kochsalzextrakten, Alkoholextrakten und Ammonsulfatniederschlägen vorhanden sind (20). Dabei scheinen sogar

bei 65° abgetötete Typhusbazillen oder Choleravibrionen stärker agglutinierendes Serum zu erzeugen als die lebenden Mikroorganismen. Die Menge der eingeführten agglutinogenen Substanz ist nach Pfaundler (21c) kein Massstab für die Menge des entstehenden Agglutinins. Die agglutinogene Substanz kann auf verschiedenem Wege resorbiert werden: durch Impfung ins Unterhautbindegewebe, intravenöse Injektion, durch Einführung in eine der serösen Höhlen oder vom Darm her.

Nicht gleichgiltig ist die Verfassung des Organismus, von dem agglutinogene Substanzen resorbiert werden, für die Agglutininbildung. Schwäche des reagierenden Organismus scheint von nachteiligen Folgen für das Zustandekommen der Reaktion zu sein (20).

Die von Iversen (14) beobachtete, auch schon von Jürgens (13a) hervorgehobene Tatsache, dass bei Typhus abdominalis die Agglutinationskurve auch bei letalen Fällen entsprechend der Regel etwa bis zum 20. Tage steigt und demnach bei Todesfällen vor diesem Termin die Agglutinationskraft des Serums dauernd zunimmt, scheint zwar gegen die im letzten Satz genannte Behauptung zu sprechen, erklärt sich aber vielleicht dadurch, dass in diesen Fällen die Agglutinationshemmung des schwach reagierenden Organismus durch Resorption entsprechend grösserer Mengen agglutinogener Substanz kompensiert wird. Bei dieser Hemmung der Reaktion dürfte die Menge der agglutinogenen Stoffe vielleicht doch eine Rolle spielen. Mit dieser Ausnahme stimmt überein, dass bei Schwächung des Organismus durch andere Ursachen als die allzu grosse spezifische Infektion die Agglutinationswerte tatsächlich tief bleiben; nach Iversen (14) war in einem Fall von letalem Typhus abdominalis mit absteigender Agglutinationskurve eine starke Darmblutung vorhergegangen, in einem anderen letalen Fall mit ebensolcher Kurve war beim Tod der typhöse Prozess schon abgelaufen, der Kranke war an skorbutischer hämorrhagischer Meningitis zugrunde gegangen.

Wenn es trotz dieser Beobachtungen noch strittig ist, ob intensive Infektionen und damit Schwächungen des Organismus nachteilig oder fördernd auf die Bildung der Agglutinine einwirken, so scheint es andererseits, dass auch Bakterien, die sonst keine Krankheitserscheinungen hervorrufen, u. U. Agglutinine erzeugen können. So berichtet Pfaundler (21b) über Versuche von E. und O. Fränkel, die Hunde mit Typhusbazillen fütterten und dadurch erreichten, dass das Serum dieser Hunde die Typhusbazillen agglutinierte, obwohl die Hunde sonst keine Krankheitserscheinungen boten und der Darm intakt blieb; indessen scheint diese Resorption agglutinogener Substanz vom unversehrten Darm aus doch nicht konstant vorzukommen. So fand Jürgens in 7 Fällen, wo Typhusbazillen im Darm gesunder, nicht typhuskranker Personen (Bazillenträger) nachgewiesen waren, nirgends eine auffallende positive Agglutination. Ebenso fand Zupnik (35) in 13 Fällen von abortivem Typhus die Widalsche Reaktion stets negativ in Verdünnung 1 : 40 und bei 8stündiger Beobachtungszeit. Andererseits denkt Pfaundler (21c) daran, die Fähigkeit, den eigenen Kolistamm zu agglutinieren, darauf zurückzuführen, dass ohne spezifische Erkrankung durch Koli- oder artverwandte Bakterien im Laufe des Lebens die Agglutininbildung angeregt würde offenbar durch die gewöhnlichen Darmkoli-

bakterien. Besonders aber, wenn die Darmwand durch Krankheitsprozesse angegriffen, z. B. ulzeriert ist, ist nach Pfaundler (21b) „eine abnorm intime und zur Bildung von Agglutininen Veranlassung gebende Beziehung zwischen Darmwand und Bakterien denkbar auch dann, wenn das Kolibakterium dabei keine eigentlich pathogenen Eigenschaften gewänne, wenn es sich an den weiter vor sich gehenden Veränderungen nicht beteiligen würde.“ Für eine solche Möglichkeit sprechen die für nicht pathogene Bakterien gefundenen positiven Agglutinationswerte (vgl. dagegen S. 27).

Die Höhe der Agglutinationskraft, die in der Regel in dem Verhältnis der Serumverdünnung, bei der eben noch Agglutination eintritt, angegeben wird, kann nach Paltauf bis 1 : 2000000 betragen, doch kommen solch hohe Werte im allgemeinen nur bei künstlichen Immunisierungen vor. Bei Typhuskranken sind Werte von 1 : 10000 bis 1 : 20000 schon nicht mehr sehr häufig bei mikroskopischer Betrachtung.

Die Inkubationszeit für die Entstehung von Agglutininen kann bei künstlichen Immunisierungen genau angegeben werden; sie beträgt nach Jatta (12) bei B. coli 3 bis 4 oder auch nur 2 Tage. Nach dem ersten Auftreten der Agglutinine im Serum beginnt zunächst die Agglutinationskurve zu steigen, um nach einer gewissen Zeit [z. B. bei Typhuserkrankungen vom ersten Auftreten der Krankheitserscheinungen an gerechnet nach Jürgens (13a) ebenso nach Iversen (14) ungefähr am 20. Tag] ihren Höhepunkt zu erreichen und rasch wieder auf geringe Höhe zu fallen, auf der die Agglutination bisweilen sehr lange sich hält.

Nach Jatta (12) sind bei Koliimmunisierungen mindestens 3 Monate nach der letzten Impfung noch erhebliche Agglutinationswerte vorhanden, wenn sie auch allmählich sinken. Bei Typhus abdominalis sollen nach Iversen (14) selbst nach 5—10—20 Jahren Typhusagglutinine im Serum der Erkrankten vorhanden sein, doch sind die Werte so gering — nur in 9 Fällen von 20 über 1:50 bei mikroskopischer Beobachtung — dass seine Resultate nicht mit Sicherheit für eine abnorme Agglutination sprechen, zumal wenn man in Betracht zieht, dass von Jürgens in etwa 50 Fällen von Typhus abdominalis schon nach 1 Jahr nur noch Spuren von Agglutination gefunden wurden; auch nach Courmont (25) verschwindet die Reaktion in der Regel nach 4—5 Monaten, bei Kindern schon nach 2 Monaten.

Vorübergehend kann der Agglutiningehalt des Serums sinken infolge von Blutverlusten, Eiterungen u. a. Bei Einführung von Agglutininen ins Blut verschwinden dieselben sehr rasch wieder; die im allgemeinen selten vorkommenden Agglutinine bei Föten und Neugeborenen (vgl. die geringe Reaktion gegenüber dem Kolistamm R (Seite 16) verschwinden in der Regel sehr rasch, da sie meist nicht aktiv erworben, sondern nur vom mütterlichen Blut aus eingedrungen waren.

Interessant ist die Beobachtung, dass die Bildung von Agglutininen eine vererbbare Eigenschaft ist, wenigstens von der Mutter her, deren Serum Agglutinine enthielt. Das Kind einer solchen Mutter kann im Laufe des extrauterinen Lebens auf Grund der Vererbung ein agglutinierendes Serum entwickeln (20). Nach den Ausführungen Brugschs am 1. November 1906 in der Charitégesellschaft scheinen

übrigens auch bei sehr reichlichem Agglutiningehalt des mütterlichen Blutes im kindlichen Blut sich unter Umständen keine Agglutinine vorzufinden und das um so weniger, entsprechend den Resultaten von Tierexperimenten Stäublis, je später die Mutter infiziert wurde. Auch durch Aufnahme der noch bei Verdünnung 1 : 10000 agglutinierend wirkenden Muttermilch wurde das kindliche Blut nicht agglutininhaltig, da die Agglutinine im Magendarmkanal offenbar denaturiert werden.

Die Beziehungen zwischen Immunität und Agglutination müssen noch kurz erwähnt werden zur richtigen Wertung der Agglutininreaktion.

Zunächst sei an den Parallelismus erinnert, der zweifellos zwischen beiden besteht: Agglutinine und bakterizide Antikörper pflegen in demselben Serum aufzutreten und zwar in der Regel annähernd gleichzeitig oder die letzteren im Anschluss an die Entstehung der ersteren. Doch schon Widal schloss von Anfang an eine Beziehung zwischen diesen beiden Körpern aus (20) und das Vorkommen von Bakterizidie ohne Agglutination und umgekehrt von Agglutination ohne Bakterizidie in einem Serum zeigte, dass sie nicht identisch sind. Nach Pfeiffer (20) besteht sogar ein ganz wesentlicher Unterschied zwischen ihnen, indem nämlich die bakteriziden Antikörper „Fermentnatur“ zeigen, da sie bei der Bakteriolyse wieder frei werden, während die Agglutinine in eine Verbindung zu einem neuen Körper eintreten und somit verbraucht werden. Wenn im Körper überhaupt Agglutination vorkommt, was nicht erwiesen ist, spielen die Agglutinine nach Metschnikoff (17) vielleicht eine „untergeordnete“ Rolle bei der Immunität, indem sie die Phagozyten in ihrer bakteriolytischen Aktion unterstützen, da agglutinierte Bakterien erwiesenermassen leichter von Phagozyten aufgenommen werden als unbeeinflusste. So ist also das Agglutinationsphänomen in seiner Bedeutung darauf zu beschränken, dass es ein Zeichen ist für die Resorption von Bakterienkörpersubstanzen, während die Rolle, die die Agglutinine im Organismus spielen, sehr gering zu sein scheint.

Doch auch diese serodiagnostische Rolle der Reaktion wird in Frage gestellt vor allem durch das Vorhandensein sogenannter „Normalagglutinine“.

Ob nun diese Normalagglutinine wirklich normale Bestandteile des Blutes sind, d. h. nicht erst durch Resorption agglutinogener Substanzen im Körper entstanden, sondern angeboren oder ererbt wie die andern Blutstoffe als wesentliche Blutbestandteile vorhanden sind oder aber, ob sie erst infolge einer Reaktion des Körpers auf eingedrungene Bakterienkörpersubstanzen sich gebildet haben, ohne dass weitere Krankheitserscheinungen hervorgetreten wären, ist noch nicht sicher zu entscheiden; jedoch spricht die spezifische Absorbierbarkeit dieser Normalagglutinine und ihr Fehlen im Blute Neugeborener für die letztere Annahme. Von praktischer Bedeutung ist jedenfalls, dass tatsächlich ohne nachweisbare Ursache im Blute scheinbar Gesunder Agglutinine vorkommen, deren Vorhandensein die Bedeutung der Agglutinationsprobe beeinträchtigt.

Indessen bleiben die Werte der Normalagglutination auf verhältnismässig geringer Höhe, daher ist bei höheren Werten ihr Vorhandensein für die Beurteilung der Proben zu vernachlässigen; für Typhusbazillen wird eine stark ausgesprochene Agglutination bei Verdünnung 1 : 50 nach Rostoski (25) als beweisend für Typhusinfektion angesehen, wenn sie nach $^1/_2$ stündigem Verweilen der Probe bei Brutofentemperatur eingetreten ist (Störungen durch Mitagglutinine s. u.); bei vielen Menschenseris findet sich auch bei Verdünnung 1 : 5 noch keine Agglutination von Typhusbazillen. Ausser für letztere kommen Normalagglutinine häufig vor für B. coli, B. pyocyaneus, für Staphylokokken u. a. Ausser durch die niedrigen Werte zeichnet sich die Normalagglutination vor der erworbenen durch ihre Konstanz aus, während letztere meist im Laufe der Zeit erst zu- und dann wieder abnimmt (s. S. 12).

Wenn nun eine abnorm gesteigerte Agglutinationskraft des Serums für eine Bakterienart festgestellt war, so schien früher die Diagnose gesichert, dass eine Infektion durch diesen Mikroorganismus stattgefunden habe: speziell wurde diese Anschauung für die Diagnose Typhus abdominalis verwertet. Da fand es sich aber allmählich, dass die Agglutinine nicht absolut artspezifisch waren, sondern dass nach Infektion sog. „Mitagglutinine“ (nach der Bezeichnung Wassermanns) entstehen, welche eine spezifische Reaktion vortäuschen: so wurde bei 22 Fällen von Typhus abdominalis während einer Epidemie von Jürgens stets Agglutination der verwandten aber am Krankheitsprozess unbeteiligten Paratyphusbazillen gefunden und zwar bei ziemlich hohen Serumverdünnungen: ja in einigen Fällen waren die Agglutinationswerte für Typhusbazillen, die spezifischen Infektionserreger, geringer als für die Paratyphusbazillen. Ebenso wurden bei der Paratyphus-Epidemie in Saarbrücken (7) neben Paratyphusbazillen auch die unbeteiligten Typhusbazillen agglutiniert, wenn auch letztere langsamer und niedriger. Wie bei diesen Krankenseren fielen die Versuche mit Immunserum aus, wo eine Mischinfektion ausgeschlossen war. Als Mitagglutination wird auch oft die positive Reaktion des Serums gegenüber Typhusbazillen bei Ikterus erklärt (Koliinfektion?).

Während Courmont annimmt (8), dass beliebige andere pathologische Sera (z. B. das Serum bei akuter Tuberkulose gegenüber Kolibakterien) agglutinierende Wirkung ausüben, fasst Pfaundler die Mitagglutination als „Gruppenagglutination“ auf (21b), d. h. als eine Reaktion verwandter Bakterien mit dem gegenseitigen Serum.

Für Courmonts Annahme sprechen die Beobachtungen, dass z. B. Proteus- und Staphylokokkenstämme Mitagglutinine für das B. typhi hervorrufen (nach Stern); andre Fälle dieser und ähnlicher Art erwähnt Iversen (14), der bei Diphtherie mit Streptomykose und reiner croupöser Pneumonie eine bis zum Tode auf 1 : 1500 steigende Agglutination gegenüber Typhusbazillen fand, während weder der anatomische noch der bakteriologische Befund Typhusinfektion ergab; in einem Fall von chronischer Lungentuberkulose wurde Typhusbazillenagglutination bis 1:250, vor dem

Tode noch 1:50 gefunden. Jürgens (13c) berichtet von einem Fall von Miliartuberkulose, bei dem auf Grund der deutlichen Agglutination von Typhusbazillen bei Serumverdünnung 1:100 die klinische Diagnose Typhus abdominalis gestellt worden war, während der anatomische Befund nur Miliartuberkulose ergab. Sogar durch künstliche Immunisierung wurde nach Zupnik (35) „gattungsfremde" Agglutination des Serums erzielt; ein Choleraimmunserum agglutinierte zwei Typhusstämme bis zur Verdünnung 1:200 bezw. 1:100, ein anderes Choleraimmunserum ergab mit einem Paratyphusstamm positive Reaktion bei 1:200. Immerhin sind nach Zupnik diese „gattungsfremden" Agglutinationen auf die niederen Verdünnungsgrade beschränkt — dabei fasst er auch manche Mitagglutination, die nach Pfaundler als „Gruppenagglutination" zu erklären wäre, besonders die gegenseitige Agglutination zwischen Koli- und Typhusbazillen und ihren Seren, als „gattungsfremd" auf (s. u.).

Die von Zupnik als „Gattungsreaktion" aufgefasste Mitagglutination erreicht viel höhere Worte und übertrifft bei geringwertigen Seren oft die artspezifische Reaktion (Jürgens 13a), jedoch scheint die von Paltauf (20 S. 702) aufgestellte Regel, nach der „ein hochwertig agglutinierendes Serum ein absolut zuverlässiges Mittel für die Identifizierung von Bakterien" ist, auch heute noch ihre Geltung zu haben. Bekannt sind auch die Versuche Castellanis (6), welche den Zweck hatten, eine sichere Unterscheidung von Mitagglutination und artspezifischer Agglutination zu ermöglichen (vgl. S. 23 f.).

Wie die Beurteilung der Agglutinationsprobe durch das Vorhandensein der Normalagglutinine und Mitagglutinine kompliziert wird, so erwachsen für die exakten vergleichenden Untersuchungen noch weitere Schwierigkeiten daraus, dass nicht alle Stämme einer Bakterienart dieselbe Agglutinabilität besitzen. So sollen frisch isolierte Typhusbazillen und bei 37° gezüchtete Prodigiosusbazillen (Kirstein) inagglutinabel sein, jedoch weisen diese Bakterien nach Weiterzüchtung unter denselben Bedingungen wie normale Stämme dieser Art auch normale Agglutination auf. Dagegen zeigen die Stämme von B. coli auch noch nach vielen Generationen verschiedene Agglutinabilität.

Nach diesen allgemeinen Vorbemerkungen soll nun zur pathologischen Agglutination des B. coli übergegangen werden. Da sich jedoch im Blutserum für manche Bakterien Agglutinine finden, ohne dass diese Agglutininbildung mit Sicherheit auf einen bestehenden oder abgelaufenen Infekt bezogen werden kann (s. o.), so ist es notwendig, dass bei der Feststellung einer pathologisch gesteigerten Agglutininbildung auch untersucht wird, ob und in welchem Masse die betreffenden Bakterien auch vom Serum anscheinend normaler Menschen agglutiniert werden. Ich möchte daher zunächst über Höhe und Häufigkeit der sogenannten **„Normalagglutination" des B. coli** einiges vorausschicken.

In der Literatur finden sich sehr verschiedene Angaben über die Höhe der Normalkoliagglutination: Pfaundler (20) fand bei Kindern und Säuglingen keine positive Reaktion bei Verdünnung 1 : 10, auch nicht mit konzentriertem Serum, bei älteren Kindern selten bei 1 : 30; nach Biberstein und Stern (3 und 29) reagierte das Serum von 25 Gesunden oder von Kranken ohne Affektion des Darmkanals bis

höchstens 1:60 bei zweistündiger Beobachtungszeit und mikroskopischer Beobachtung. Jatta gibt Werte bis 1 : 100, Kraus bis 1 : 50. Nach van de Velde (32) wurden von 25 Kolibakterien vom normalen menschlichen Serum nach 2 Stunden 20 in Verdünnung 1 : 10, dagegen kein einziges bei 1 : 100 agglutiniert. Aehnlich wie menschliches Serum zeigt auch Tierserum (Pferde-, Kaninchen-, Meerschweinchen-, Schafserum) Normalagglutination des B. coli, doch scheint beim Kaninchen die Reaktion häufig zu fehlen.

Meine eigenen Untersuchungen[1]) über diesen Punkt stellte ich mit den Seris von 62 Patienten und Gesunden gegenüber dem Kolistamm R an. Dieser Stamm war sehr leicht agglutinabel, zeigte aber nie, so oft kontrolliert wurde, Spontanagglutination. Er stammte von dem S. 26 erwähnten Patienten R. Dies B. coli R. bildete auf Drigalski-Agar rote Kolonien, wuchs auf Gelatine und in Bouillon gut, verflüssigte erstere nicht, zeigte in siebentägiger Bouillonkultur reichliche Indolbildung d. h. es trat nach Hinzufügung von 0,01 proz. Natriumnitritlösung und 1 ccm Salzsäure deutliche Rotfärbung ein. Milch wurde koaguliert, Lakmusmolke gerötet und getrübt und Traubenzucker vergoren. Die Stäbchen waren nur schwach beweglich. Ueber Impfungen mit denselben s. S. 17. Ferner wurden auch die drei Kolistämme M, N und L mit vielen Seren, auch Typhusseren, auf ihre Agglutinabilität untersucht. Alle drei waren durch obige kulturelle Prüfungen vom B. coli R nicht zu trennen.

Bei diesen Untersuchungen ergab sich:

1. dass das Blut Neugeborener selten und in geringer Stärke, nur bei mikroskopischer Betrachtung erkennbar, doch vereinzelt immerhin noch in Verdünnung 1 : 100 den Kolistamm R agglutinierte; bemerkenswert war dabei die Uebereinstimmung der Agglutinationskraft mit derjenigen des entsprechenden mütterlichen Serums;
2. dass das Blutserum mancher Gesunder und Nicht-Darm- oder Tuberkulosekranker noch deutlich bei 1 : 250 mikroskopisch und 1 : 100 noch makroskopisch das B. coli R agglutinierte;
3. dass mit zunehmendem Alter die Koliagglutination regelmässiger und stärker vorhanden ist, doch erscheint diese Regel nicht ohne Ausnahmen;
4. dass andere Kolistämme, die sich nach den vorgenommenen kulturellen Prüfungen vom B. coli R durch nichts unterschieden, viel geringere Agglutinabilität zeigten als der Kolistamm R;
5. dass die 10 Sera, die bei der Geburt von 10 Frauen erhalten wurden, sehr geringe Reaktion aufwiesen.

Diese von mir gefundenen Resultate stimmen im allgemeinen mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen überein. Die Agglutination bei Neugeborenen könnte man (im Sinne von S. 12) so deuten, dass von der Mutter auf das Kind Agglutinine übergegangen sind; Unter-

1) Vgl. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 64. Heft 5 u. 6.

suchungen über ihr später vielleicht eintretendes Verschwinden konnten aus technischen Gründen nicht angestellt werden. Die Koli-Normalagglutination bei Erwachsenen kommt also, um nochmals alles zusammenzufassen, in Werten bis 1 : 100 und höher für die makroskopische Betrachtung vor: die mikroskopische Grenze liegt noch ziemlich höher; inwieweit die Reaktion bei Tuberkulösen als normal zu betrachten ist, soll weiter unten erörtert werden. Dass der Bakterienstamm ein wesentlicher Faktor für die Stärke der Reaktion ist, wurde auch schon erwähnt.

Schon bei der Untersuchung der Normalagglutination fällt die verschiedene Agglutinabilität der Kolistämme auf. Um zu erfahren, wie sich die einzelnen Stämme von B. coli in Beziehung zur Agglutinabilität und Agglutininerzeugung unter bekannten Bedingungen verhalten, wurden deshalb schon häufig **künstliche Immunisierungen mit B. coli** an Tieren vorgenommen.

In der Regel wurden dazu Kaninchen oder Meerschweinchen verwandt, ausnahmsweise auch andere Tiere, z. B. Pferde (Rothberger, van de Velde) oder Schafe benützt. Meist mittelst subkutaner Impfung wurde die agglutinogene Substanz dem Versuchstier einverleibt. Ob lebende oder tote Bakterien oder nur ihre giftfreien Eiweisssubstanzen verwendet werden sollen, wird im allgemeinen dahin entschieden, dass getötete Bakterien stärker und sicherer agglutininerzeugend wirken als lebende [Radzievsky (23)].

Viele von den Untersuchungen sind ja in der einschlägigen Literatur häufig zitiert; van de Velde, Widal und Nobécourt, Achard, Wolf, Smith, Rodet, Rothberger, Radzievsky, Jatta, Cany, Zupnik, Porcile u. a. haben alle solche Immunisierungsversuche angestellt. Kurz beschreiben möchte ich die Untersuchungen, die ich selbst mit zwei Kolistämmen unternahm.

Mit dem S. 16 beschriebenen Koli R aus dem diarrhoischen Stuhl eines Tuberkulösen wurde ein Kaninchen geimpft, in der Regel mit 3—4 Oesen einer lebenden in Kochsalz aufgeschwemmten etwa zwanzigstündigen Agarkultur. Ebenso wurde ein zweites Kaninchen mit dem Koli M aus dem Darm eines Typhusrekonvaleszenten geimpft, das sich kulturell und morphologisch ebenso verhielt wie Koli R, aber an Agglutinabilität ihm bedeutend nachstand, wie aus den Untersuchungen über Normalagglutination des B. coli schon hervorging.

Bei dem mit R. coli geimpften Kaninchen, dessen Serum vor der ersten Impfung weder für R-, noch N-, noch M.-coli bei 50facher Verdünnung irgend welche Spuren von mikroskopischer Agglutination zeigte, traten am 11. bezw. 16. Tage nach der ersten Impfung für das R.-coli Agglutinationswerte von 1000 bei makroskopischer Beobachtung, von 2500 bei mikroskopischer Beobachtung auf. Andere Kolistämme (L, M, N) oder der Typhusstamm wurden nie agglutiniert bei 50facher Verdünnung. Am 21. Tage waren die Agglutinationswerte für R. coli schon geringer, um am 50. Tage nach der ersten Impfung auf 1 : 50 makroskopisch (1 : 100 mikroskopisch) zu sinken. Geimpft wurde nach der ersten Impfung noch 5 mal, nämlich am 7., 12., 19., 22. und 49. Tage nach derselben. Am 54. Tage starb das Kaninchen.

Das mit Koli M geimpfte Kaninchen, dessen Serum vor der ersten Impfung auch keine nennenswerte Agglutinationskraft für Kolistämme oder für den Typhusstamm hatte, zeigte ein anderes Verhalten. Für den homologen Stamm, d. h. den Stamm M, trat erst am 21. Tage bei 1 : 50 eine Spur von mikroskopiseher Agglutination ein, am 41. Tage war die mikroskopische Agglutination bei 1 : 100 deutlich. Geimpft wurde

stets gleichzeitig mit denselben Mengen einer Agarkultur wie bei R-Kaninchen. Für den R-Kolistamm traten auch erst am 21. Tage und noch mehr am 47. und 55. Tage stärkere Agglutinationswerte auf (bis 1 : 1000 bei makroskopischer Beobachtung). Ausserdem aber erschienen nach der ersten Impfung für den Kolistamm L und den Typhusstamm Agglutinationswerte von 1 : 50 bis 1 : 100 und blieben die ganze Zeit der Beobachtung über bestehen.

Als Ergebnis aller Untersuchungen springt sofort die merkwürdige Tatsache in die Augen, die schon Durham im Juli 1896 aussprach, dass nämlich, wenn ein Serum seinen eigenen zur Immunisierung benützten, d. h. den „homologen" Kolistamm agglutiniert, dasselbe Serum oft nur sehr schwach, oder überhaupt nicht, andere Kolistämme beeinflusst. Ja, es kann als Regel — mit nur wenigen Ausnahmen — gelten, dass jener „homologe" Kolistamm am höchsten agglutiniert wird. Ausnahmen von dieser Regel finden sich bei Rothberger, der ein Serum herstellte, das zwar fremde Kolistämme agglutinierte, den eigenen aber überhaupt nicht, bei Zupnik und bei meinen eigenen Untersuchungen (M-Serum). Eine Erklärung für diese Ausnahmen dürfte in der geringen Agglutinabilität des betreffenden Stammes zu suchen sein (vgl. M-Koli). So „besitzt die Reaktion — bei B. coli — immer mehr oder weniger nur einen individuellen Charakter" (Paltauf).

Andere Kolistämme, die nicht zur Immunisierung benutzt wurden, werden in sehr verschiedener Weise von Koliseren beeinflusst. Von einem Serum werden gewisse Stämme stark, manche Stämme schwach oder gar nicht agglutiniert, während ein anderes Serum sich umgekehrt verhalten kann oder überhaupt scheinbar regellos manche Stämme bevorzugt. Doch kann man i. a. leicht und schwer agglutinable Koli-Stämme unterscheiden.

Kulturelle Gleichartigkeit bzw. Verschiedenheit bedingt nach Uebereinstimmung fast aller Autoren keineswegs diese Unterschiede, ebensowenig werden sie durch biologische Eigenschaften, z. B. höhere Virulenz erklärt. Der Meinung Rodet's (24), dass das höhere Züchtungsalter die Agglutinabilität der Kolibazillen günstig beeinflusst, haben sich die anderen Autoren nicht angeschlossen. Absolut inagglutinable Kolibakterien scheinen selten (oder überhaupt nicht) vorzukommen; immerhin fand Rothberger Kolibakterienstämme, die weder vom homologen, noch von einem polyvalenten Serum, bei dem der betreffende Stamm auch mitgewirkt hatte, noch vom Serum fremder Koli beeinflusst wurden.

Wenn Kolibakterien durch ein Koliimmunserum nicht agglutiniert werden, so kann man immer noch an die Möglichkeit denken, dass wenigstens die haptophore Gruppe des Serums mit der agglutinablen Bakteriensubstanz vereinigt sei, während die Wirkung der funktionellen oder agglutinophoren Gruppe des Serums auf die koagulable Gruppe der Bakterien aus irgend einem Grunde, etwa weil für heterologe Bakterien nur Agglutinoide, d. h. Agglutinine ohne funktionelle Gruppe (s. S. 7)

gebildet würden, ausbleibt. Dann müssten die Bakterien aber für ein sie sonst agglutinierendes Serum inagglutinabel geworden sein (s. S. 6/7): dass dies aber nicht der Fall ist, zeigt folgender Versuch, den ich anstellte, um dieser Frage näher zu treten:

In das auf 1 : 25 verdünnte Serum eines Kaninchens, das mit Koli R (s. o.) geimpft worden war und dessen Serum diesen, also den homologen, Stamm in Verdünnung 1 : 500 bei 2stündigem Verweilen im Brutschrank noch deutlich makroskopisch und mikroskopisch agglutinierte, wurde der Kolistamm L (s. S. 23) eingebracht; nach 2 Stunden war weder mikroskopisch noch makroskopisch eine Spur von Agglutination zu bemerken; hierauf wurde das Serum des Patienten L in Verdünnung 1 : 50 mit dem gleichen Teil der L-Bakterienaufschwemmung in R-Immuniserum gemischt, so dass das L-Serum auf $^1/_{100}$ verdünnt war. Nach 2 stündigem Verweilen bei 37° C. war vollständige Agglutination der L-Bakterien eingetreten. Diese waren also durch das R-Serum nicht gebunden.

Da weder die Erforschung kultureller oder biologischer Eigentümlichkeiten von Kolibakterien noch die Annahme von Agglutinationshemmungen bei unsichtbar vorhandener Serumreaktion die Mannigfaltigkeit der Koliagglutination aufzuklären imstande war, so suchte man nach einer neuen Grundbedingung für eine Einheitlichkeit in dieser Hinsicht.

Rothberger (26) stellte zur Lösung dieser Frage Agglutinationsversuche an mit Kolibakterien der verschiedensten Provenienz (aus normalem Darm, aus katarrhalischem Darm, aus Cystitiseiter, aus Empyemeiter von der Highmorshöhle beim Kaninchen und aus typhusverdächtigem Wasser); er fand absolut keinen Zusammenhang zwischen Provenienz und Agglutination, auch nicht zwischen Kolistämmen aus pathologischen Sekreten und ihren Seren oder zwischen normalen Darmkolibakterien und ihren Immunseren.

Nur insofern schien gleiche Provenienz Einheitlichkeit der Agglutination zu bedingen, als gleichzeitig i. a. in einem Darm eine Koliflora vorhanden ist, welche in Beziehung zur Agglutination als einheitlich zu betrachten ist. Escherich sprach von „individueller Anpassung“ der Kolibakterien an einen Organismus, von „Entstehung geradezu persönlicher Kolirassen“. Die Versuche von Wolf, Smith, Jatta und Cany bestätigen diese Annahme. Doch dass bei genauerer eingehender Untersuchung keineswegs alle Koli im Darm Erwachsener oder künstlich genährter Kinder einheitliche Agglutinationsverhältnisse aufweisen, beweisen die Beobachtungen Smith's und besonders Radzievsky's, wobei besonders im Lauf der Zeit sich die Darmflora wesentlich ändert, zumal wenn pathologische Verhältnisse im Darm eintreten (Cany). Es liegt nahe, die Uebereinstimmung in Beziehung zur Agglutination bei Kolibakterien eines Darmes durch die Identität der Kolirassen in einem Darm zu erklären, doch sprechen gewisse Beobachtungen — Wiedererscheinen der eine Zeitlang durch Kalomel veränderten Koliflora nach Aufhören der Kalomelwirkung (Cany), Veränderung der Agglutinabilität eines Kolistammes nach Verimpfung auf Tiere (Radzievsky) — dafür,

dass das B. coli durch den Organismus, welchen es bewohnt, modifiziert wird, dass somit tatsächlich „individuelle Anpassung“ desselben stattfindet.

Die Agglutininbildung bei B. coli ist trotz der gegenteiligen Behauptung einiger wenigen Autoren, z. B. Achard's, im allgemeinen eine ziemlich bedeutende; nur in seltenen Fällen kommt es vor, dass der eigene Stamm nicht agglutiniert wird. Doch ist die Stärke der Agglutininbildung je nach dem verwendeten Stamm sehr verschieden. Rothberger glaubt auf Grund seiner Untersuchungen feststellen zu können, dass virulente Kolistämme i. a. mehr Agglutinin erzeugen, als weniger virulente, ferner sollen nach Radzievsky tote Kolibakterien sicherer, rascher und stärker zur Agglutininbildung führen als lebende. Offenbar ist, wie bei Infektionskrankheiten mit Agglutinininbildung (Typhus, vgl. S. 11), auch bei der Koliimmunisierung der Zustand des Organismus von wesentlichem Einfluss auf die Reaktion des Serums. Bei meinem mit Koli R geimpften Kaninchen machte sich ein auffallendes Sinken der Agglutinationskurve entsprechend einem Verfall der Kräfte bis zum Tode bemerkbar, während umgekehrt bei dem mit M-Koli geimpften Kaninchen erst dann höhere Agglutinationswerte für den R-Stamm und positive Werte für Koli M sich zeigten, als sein Ernährungszustand, der anfangs schlechter war, sich besserte, was sich sowohl deutlich durch vollere Körperformen, als auch durch kräftigere Durchblutung des Ohres bei der Blutentnahme offenbarte; Wägungen habe ich leider nicht vorgenommen. Ob vielleicht das späte Auftreten von Agglutininen bei dem mit M-Koli geimpften Kaninchen nicht auch mit einem längeren Latenzstadium der Einwirkung des M-Koli zusammenhängt, wäre auch noch zu erwägen; doch gibt Jatta die Inkubationszeit für die Agglutininbildung bei B. coli entsprechend seinen Untersuchungen auf nur 3 bis 5 Tage an, so dass eine Inkubationszeit von 20 und mehr Tagen unwahrscheinlich wäre.

Aus diesen Immunisierungsversuchen geht hervor, was bei einer **Koliinfektion** in bezug auf die Agglutination zu erwarten ist, nämlich in der Regel Agglutination des am Krankheitsprozess beteiligten Kolibakteriums, d. h. des „isohomologen“ (nach Pfaundler's Bezeichnung), dagegen nur ausnahmsweise der von Pfaundler als „homolog“ bezeichneten Kolistämme, d. h. der andern aus dem kranken Organismus gezüchteten Kolibakterien, und endlich nur geringe oder gar keine Agglutination fremder Koli. In der Tat entsprechen auch die Befunde bei Koliinfektionen im allgemeinen diesen Regeln.

Widals und Nobécourts Fall von „Parakoli“-Infektion mit Schilddrüsenabszess, bei dem die isohomologe Agglutination auf 1 : 1000 gestiegen war, ist sehr bekannt in der Literatur. Doch hierbei handelte es sich um ein vom gewöhnlichen Koli verschiedenes Bakterium. Doch haben seitdem Paltauf bei Kolizystitiden, Escherich bei Kolikolitiden der Kinder, auch Pfaundler und Zupnik ähnliche Beobachtungen mit normalen Kolibakterien gemacht. Wolf und endlich Galli-Valério (11) haben mit isohomologen etwas abnormen Kolistämmen spezifische Agglutinationswerte bei Koliinfektionen gefunden.

Solche Beispiele zeigen, dass erhöhte Koliagglutination, besondern des „isohomologen“ Stammes, bei Koliinfektion häufig vorkommt. Bei nicht vorhandener Agglutination wäre zunächst zu bedenken, dass der „isohomologe“, d. h. der am Krankheitsprozess beteiligte Kolistamm nicht immer auf den ersten Griff zu finden ist; sodann wäre eine Kontrollprobe durch Tierimmunisierung am Platz, da auf diese Weise unter Umständen das Ausbleiben der Reaktion durch schwere Agglutinabilität (vgl. Stamm M) oder geringe Agglutininbildung des isohomologen Koli erklärt würde. Im übrigen muss nach Pfaundler (21c) bei der Beurteilung der Koliagglutination stets bedacht werden, dass „nur hoher (insbesondere im Lauf der Erkrankung hoch ansteigender und hernach fortdauernd beträchtlicher) Wirkungswert des Serums zu weiterer Requisition Anlass geben wird“, bei der nach Pfaundler folgendes zu berücksichtigen wäre:

1. Das Verhalten des betreffenden Koli in Kontrollproben (Spontan- oder Pseudoagglutination!).
2. Das Verhalten desselben mit Normalseren (leichte Agglutinabilität!).
3. Das Verhalten des Krankenserums gegenüber Koliverwandten (Mitagglutination!)
4. Ueberstandene Infekte des Kranken.

Nachdem nun die Grenzen gezogen sind, wann unter Umständen eine Koliagglutination eintritt und wann sie ausbleiben kann (besonders wenn fremde Kolistämme zur Untersuchung benützt werden), kann die immer noch schwebende Frage erörtert werden: Ist die **bei Typhus abdominalis vorkommende Koliagglutination** als Mitagglutination des B. coli zu erklären oder ist sie verursacht durch eine Sekundärinfektion (die sich klinisch gar nicht zu äussern brauchte), da durch Geschwüre im Darm das B. coli in „intime Beziehungen“ zu den Körpersäften treten könnte? Doch es wäre falsch, die Geschwürsbildung als notwendige oder auch nur erwiesene Vorbedingung für die Entstehung von Agglutininen für Koli- und Typhusbakterien zu betrachten, denn es kann erstens offenbar nach E. und O. Fränkel vom intakten Darm aus Agglutininbildung angeregt werden, zweitens darf die Agglutininbildung der Typhusbazillen nicht als direkter Beweis für die Möglichkeit einer Agglutininbildung vom geschwürigen Darm aus angesehen werden, da ja schon, ehe sich Geschwüre bilden, Typhusbazillen im Blute sind, und ausserdem nach systematischen Untersuchungen (Jürgens) festgestellt wurde, dass die Typhusbazillen ganz regelmässig in den oberen Darmabschnitten in viel grösserer Zahl vorhanden sind als weiter unten, und dass schon dort, wo die Typhusgeschwüre zu sitzen pflegen, und auch in den Typusgeschwüren selbst manchmal nur spärliche Bazillen angetroffen werden.

Während nun bei Immunisierungen mit Typhusbakterien die einen Autoren (Fodor und Rigler, Hoffmann, Orlowski) keine bemerkenswerte Erhöhung der Agglutinationskraft gegenüber B. coli fanden, konnten andere Autoren (van de Velde, Beco, Sternberg, Jatta, Rodet, Castellani, Porcile) z. T. deutliche Reaktion konstatieren. Noch weniger untersucht ist umgekehrt die Einwirkung von Koliserum auf Typhusbazillen; dabei steht Rodet, der den Ausdruck „Action croisée" prägte, mit positivem Ausfall der Agglutinationsprobe ziemlich isoliert da, während andere, auch van de Velde und Jatta, keine abnorme Beeinflussung von Typhusbazillen durch Koliserum feststellen konnten.

Aehnlich gehen die Beobachtungen über abnorme Koliagglutination bei Typhus abdominalis auseinander.

Nach Köhler und Scheffler, Durham, Vedel, Lesage, Cristophers, Courmont und Lesieur, Smith findet eine solche nicht statt. Andere Autoren (Widal und Nobécourt, Stern, Biberstein, Bordet, Courmont, Mills, Pfaundler, Sacquépée, Jatta, Jürgens) konnten bei Typhus abdominalis deutliche Koliagglutination beobachten. Vielfach wird zur Erklärung dieser Befunde Sekundärinfektion angenommen und z. T. (Stern und Biberstein, Jatta) ein auffallender Parallelismus der Agglutinationskurven für B. typhi und B. coli festgestellt. Besonders wird auch von Mills, Pfaundler, Sacquépée und Jürgens darauf hingewiesen, dass der eigene Kolistamm oder nach Sacquépée überhaupt Kolistämme aus Typhuskranken in besonders hohem Masse beeinflusst werden.

In dieses Chaos verschiedener Resultate suchte nun Zupnik i. J. 1905 Ordnung hineinzubringen, indem er annahm, dass der Agglutination zwar keine Artspezifität, wohl aber „Gattungsspezifität" zukomme. Da aber nach ihm Typhus- und Kolibakterien zu zwei verschiedenen Gattungen gehören, so „verhalten sich die durch einzelne Arten der Gattung „Kolibazillus" erzeugten Immunsera genau so absolut negativ der Gattung „Typhusbazillus" gegenüber, wie die sonstigen gattungsverschiedenen Immunsera". Dass aber gegenseitige Beeinflussung von Koli- und Typhusbazillen und ihren Seren vorkommt, erklärt Zupnik damit, dass die von Typhusserum stärker beeinflussten „Kolistämme" Angehörige der Typhusgattung waren, zu der auch der Paratyphusstamm A und B gehören. Ausserdem aber gibt Zupnik das Vorhandensein von „Grenzarten" zwischen beiden Gattungen zu. Er gründet seine Ansicht auf eigene sehr umfassende Versuche:

Der Kolistamm „Louda" wurde von 26% der Typhuskranken (unter 23 Fällen), 20% der Paratyphuskranken (unter 5 Fällen), 30% der andersartig Erkrankten (unter 10 Fällen) agglutiniert.

Der Kolistamm „Nitsche" wurde von 79% der Typhuskranken (unter 24 Fällen), 80% der Paratyphuskranken (unter 5 Fällen), 67% der andersartig Erkrankten (unter 15 Fällen) agglutiniert.

In einem Falle von Kolisepsis war die Agglutination des isohomologen Stammes 1 : 1000, des Stammes „Louda" 1 : 20000, die anderer Kolistämme niedriger, den Typhusbazillen gegenüber 0, ebenso gegenüber Paratyphusbazillen.

Von 28 Kolistämmen bezeichnet Zupnik 8 als „Grenzarten", 5 davon zeigten mehr oder weniger grössere kulturelle Unterschiede gegenüber den normalen Kolibazillen, 3 aber liessen sich kulturell nicht von letzteren unterscheiden, sondern zeigten nur, wie jene 5, wechselseitige Agglutinationsbeziehungen mit der Typhusgattung. Diese „Grenzarten" wurden von Seren der Typhusgattung bis zu 10 AgE beeinflusst (1 AgE = makroskopische Agglutination bei Verdünnung 1 : 40 in 8 Stunden), die

Vertreter der Typhusgattung von Seren dieser „Grenzarten“ bis 5 AgE = 1 : 200, ja bis 40 AgE = 1 : 1600; letzteren Wert erreichte das Serum einer kulturell nicht von normalem Koli zu trennenden „Grenzart“, deren homologer Agglutinationswert 600 AgE betrug, und welche die gewöhnlichen Koli bis 700 und 800 AgE beeinflusste. Von Seren normaler Koli wurden diese Grenzarten nur schwach bis 20 AgE = 1 : 800 agglutiniert. Untereinander zeigten die „Grenzarten“ keine Einheitlichkeit der Agglutination.

Ehe ich das Ergebnis dieser Untersuchungen über Koliagglutination bei Typhus abdominalis zusammenfasse, möchte ich noch einige eigene Beobachtungen anführen:

Der Patient L. wurde am 7. November in die Charité aufgenommen. Er zeigte Roseolen und Milzvergrösserung, am Tag darauf hatte er schon Blutstühle, am 11. November zum zweiten Male Blut im Stuhl, zu gleicher Zeit wurden im Blut Typhusbazillen nachgewiesen; am 13. November wurde ein Kolistamm aus den Fäzes isoliert, der auffallend starke Agglutination mit dem Serum des Kranken zeigte, während derselbe von anderen Krankenseris kaum beeinflusst wurde, auch nicht von anderem Typhuskrankenserum. Andere Kolibakterien, z. B. das R-Koli (S. 16) und Koli M oder St von Typhuskranken wurden nicht in auffallender Weise beeinflusst, die letzteren überhaupt nicht. Der Stamm L erwies sich bei den hauptsächlichsten kulturellen Proben als normales Koli: auf Drigalskiagar Bildung von roten durchscheinenden Kolonien, auf Gelatine keine Verflüssigung, in Bouillon nach acht Tagen Indolbildung, Milchgerinnung, Traubenzuckervergärung, Trübung und Rötung von Lackmusmolke.

Das Serum des Kranken L zeigte deutlich mikroskopische Agglutination

mit Koli L	am 11.	Krankheitstag	bei 1 : 500
	„ 19.	„	„ 1 : 1000
	„ 36.	„	„ 1 : 250
	„ 49.	„	nicht mehr bei 1 : 50
mit Typhusbazillen	„ 11.	„	bei 1 : 500
	„ 19.	„	„ 1 : 250
	„ 36.	„	„ 1 : 50

Auffallend war bei diesen Untersuchungen besonders folgendes:

1. Die absolute Höhe der Agglutination gegenüber dem eigenen Koli L (1 : 1000 mikroskopisch und makroskopisch), das von anderen Typhusseren nicht beeinflusst wurde.

2. Der niedere Agglutinationswert gegenüber dem leicht agglutinablen B. coli R bei dem Patienten L.

3. Das Fehlen der Reaktion gegenüber dem Koli M, dessen Immunserum den Stamm L agglutinierte (vgl. S. 18).

4. Das niedere Agglutinationsvermögen des Serums des Patienten L. gegenüber Typhusbazillen.

5. Dass andere Typhuskrankensera keine bemerkenswerte Agglutination des eigenen Kolistamms zeigten.

Nach all diesem konnte eine spezifische Sekundärinfektion durch ein eigentümliches Koli vorliegen, besonders Punkt 1 und 4 lässt diese Meinung aufkommen. Zur Unterstützung dieser Behauptung stellte ich noch den bekannten Castellanischen Versuch an:

Das Serum des Patienten L. vom 20. November agglutinierte Typhusbacillen bei Verdünnung 1 : 250 (mikroskopisch betrachtet), den Kolistamm L. bei derselben Verdünnung makroskopisch betrachtet sehr stark.

Diese agglutinierten Bakterienaufschwemmungen wurden zentrifugiert: im Serum mit Typhusbazillen waren dann noch einzelne Stäbchen sichtbar, in dem mit Koli L nur ganz wenige ebenfalls einzelne Stäbchen.

Nun wurde in beiden Röhrchen je 1 Oese L-Koli zerrührt; das Ergebnis war: das Serum, in welches Typhusbazillen zuerst eingebracht waren, agglutinierte die L-Kolibakterien ebenso stark makroskopisch wie das frische unbeeinflusste Serum, während das Serum, in welches L-Bakterien zunächst eingebracht waren, die zweite Aufschwemmung von L-Koli durchaus nicht mehr zu agglutinieren imstande war. Dieser Versuch spricht nach Castellanis Gesetz dafür, dass die Agglutination des L-Koli nicht eine von der Typhusbazillenagglutination abhängige Reaktion wäre, somit also nicht Mitagglutination, sondern selbständige Koliagglutination vorläge, die sich durch Sekundärinfektion mit B. coli L erklären liesse.

Ueberblickt man nun die zahlreichen Untersuchungen über das wechselseitige Agglutinationsverhältnis zwischen Typhus- und Kolibakterien und ihren Seren, so muss man trotz mancher entgegengesetzter Meinungen als sichere Tatsache zugeben, dass eine Agglutination existiert zwischen Typhusserum und Kolibakterien, die nach kulturellen und biologischen Untersuchungen unzweifelhafte Kolibakterien sind; sogar Zupnik gibt ja das Vorhandensein solcher „Grenzarten“ zu, die sich nach den bisherigen kulturellen und biologischen Methoden nur durch ihr Agglutinationsverhältnis zu Typhusbazillen von anderen Kolirassen unterscheiden lassen. Entsprechend werden auch Typhusbazillen durch das Serum mancher Kolirassen agglutiniert (vgl. auch S. 18 u. 22), was noch weniger erforscht ist, aber für die Typhusdiagnose von nicht geringer Bedeutung erscheint.

Fünf Möglichkeiten erklären das Zustandekommen einer hohen Koliagglutination bei Typhusinfektion:

1. Das Serum hat normalerweise hohe Agglutinationswerte gegenüber Kolibazillen, vielleicht durch frühere Krankheiten hervorgerufen, und die betreffenden Kolibakterien sind besonders leicht agglutinabel. Dass normalerweise eine ziemlich starke Beeinflussung eines Kolistammes durch Typhuskrankenserum stattfinden kann, ging auch aus meinen Untersuchungen über die Agglutination des B. coli R hervor; daher ist es wohl begreiflich, dass von den Autoren stets die abnorme Steigerung der Koliagglutination im Verlauf der Krankheit betont und nicht einfach die absolute Höhe der Koliagglutination zur Beantwortung der Frage herangezogen wird. Zur Kontrolle müssen daher einige Prüfungen im Abstand von mehreren Tagen stattfinden, ausserdem sollte der Kolistamm mit Normalserum gleichaltriger Individuen untersucht und auf Spontanagglutination durch Kochsalzlösung geprüft werden.

2. Das Serum hat die von Courmont u. a. (s. S. 14f.) behauptete erhöhte Agglutinationskraft infolge von pathologischen Prozessen, die sich im Organismus abspielen. Eine solche Steigerung bei

Typhus abdominalis kann nach den Untersuchungen mit B. coli R, M, N, L (S. 16) nicht angenommen werden, wenigstens nicht den gewöhnlichen Koliarten gegenüber. Bei der nahen Verwandtschaft zwischen Typhus- und Kolibakterien könnte überdies diese allgemein pathologisch gesteigerte Serumreaktion nicht getrennt werden von der dritten Möglichkeit:

3. der „Gruppenagglutination" im Sinne Pfaundler's. Gegen letztere spricht der Umstand, dass nur bestimmte Kolirassen von Typhusserum agglutiniert werden, nach Mills und Sacquépée u. a. speziell die homologen und auch andere aus Typhusdärmen gezüchtete Stämme.

4. Zupnik's „Gattungsreaktion" würde die Möglichkeit der Agglutination von Kolibakterien durch Typhusserum auf bestimmte Vertreter der Gattung B. coli, auf die sog. „Grenzarten" beschränken. Die Versuche Castellani's und die Immunisierungsversuche der verschiedenen Autoren beweisen das Vorkommen von Mitagglutination des B. coli durch Typhusserum — ob nun als „Gruppen-" oder nur als „Gattungsreaktion" — mit Sicherheit.

5. Die Möglichkeit einer Sekundärinfektion durch B. coli, eventuell nur in serodiagnostischem, nicht in klinischem Sinne, muss bei einer Anzahl von Fällen herangezogen werden, welche sich durch die Mitagglutinationstheorie nicht erklären lassen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Sekundärinfektion vorliegt, ist gross, wenn die Agglutinationskurven für B. typhi und B. coli sich sehr von einem parallelen Verlauf entfernen, wenn z. B. die Kurve für letzteren erst steigt, wenn die Typhuskurve schon beträchtlich gesunken ist, ferner, wenn die Koliagglutination die Typhusagglutination um das Vielfache übersteigt und endlich, wenn gerade der eigene Kolistamm — wie bei Koliinfektionen — in abnorm hohem Masse beeinflusst wird.

Nachdem nun erstens alle Unregelmässigkeiten des Agglutinationsphänomens überhaupt (S. 6—15), zweitens die Eigentümlikeiten der Koliagglutination bei Immunisierungen und Infektionen durch B. coli (S. 15—21) und drittens die Beurteilung und Bewertung der Koliagglutination bei Typhuskranken, d. h. bei Darmkranken, die nicht nachweislich an Koliinfektion leiden und deren Serum doch oft B. coli agglutiniert (S. 21—25), eingehend besprochen sind, kann zu der neuen Frage übergegangen werden: Wie verhält sich die **Koliagglutination bei Tuberkulose des Darmes?** Zeigt sich dabei, dass durch den lädierten Darm die Darmkoli „in besonders intime Beziehungen mit den Körpersäften treten" und zeigt sich infolgedessen besonders Agglutination des eigenen Kolistammes?

Zunächst muss darauf geantwortet werden: Eine pathologische Steigerung der Koliagglutination im allgemeinen findet bei Tuberkulösen nicht statt, wie die Untersuchungen mit Koli R, M, N, L und den Seren von den verschiedensten Kranken und Gesunden und 31 Tuberkulösen bewiesen. Unter den letzteren waren viele Schwerkranke. Fünf von diesen starben an der Phthise wenige Tage oder Wochen nach der Blutentnahme; bei vieren wurden Darmgeschwüre gefunden.

Wenn so eine pathologische Steigerung der Koliagglutination bei Tuberkulose im allgemeinen nicht konstatiert werden konnte, auch die Gruppen- oder Gattungsreaktion bei der Verschiedenheit der Tuberkel- und Kolibazillen nicht in Betracht kam, so konnte immer noch an eine Sekundärinfektion durch B. coli, vielleicht wegen der doch sehr häufig vorhandenen Darmgeschwüre, gedacht werden. Ziehen wir die im Laufe dieser Arbeit angegebenen Gesichtspunkte in Betracht, so dürfte dann besonders eine erhöhte Koliagglutination vermutet werden, wenn virulente Bakterien im Spiele wären (S. 20), ausserdem wäre dann Beeinflussung hauptsächlich des eigenen Koli in hervorragendem Masse zu erwarten, wobei allerdings nicht jeder aus den Fäzes des betreffenden Patienten gezüchtete Stamm gleich stark beeinflusst werden müsste.

Zu der Annahme einer Sekundärinfektion veranlassten nicht bloss die analogen Verhältnisse bei Typhus abdominalis, sondern auch tatsächlich beobachtete Beispiele von erhöhter Koliagglutination bei Tuberkulose.

In der Deutschen Medizinischen Wochenschrift wurde 1907 aus der 2. medizinischen Klinik ein Fall veröffentlicht, über den Kraus in der Charitégesellschaft am 1. November 1906 berichtet hatte, und der die Veranlassung zu meinen Untersuchungen gegeben hatte: der 39jährige Schneider R. — derselbe, von dem mein Kolistamm R stammt — zeigte Symptome von Gastroenteritis (Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfall, stark belegte Zunge, leichten Meteorismus, Druckempfindlichkeit des ganzen Abdomens und Milzvergrösserung), dabei wurde keine Agglutination des Serums für Typhus- oder Paratyphusbazillen gefunden. Dagegen wurde in der 2. Woche Agglutination gegenüber einem aus den Fäzes des Kranken isolierten Kolistamm bei Serumverdünnung 1 : 50 entdeckt, bald war die Agglutinationskurve für diesen Kolistamm auf 1:200 und nach wenigen Tagen auf 1:1200 gestiegen um dann von der 3. Woche an wieder zur Norm zu fallen und nie wieder bis zu nachweisbarer Höhe zu steigen. Der fieberhafte Zustand dauerte noch wochenlang, ebenso die profusen Durchfälle, in denen Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden. Nach 2monatiger Beobachtung trat der Tod ein. Bei der Obduktion fanden sich weitverbreitete Tuberkulose vieler Organe und besonders auch geschwürige Prozesse im Darm, die sogar zur Perforation geführt hatten.

Aehnliche Beobachtungen von Agglutination gegenüber Typhusbazillen bei Tuberkulösen, die vielleicht als Mitagglutination der Typhusbazillen bei Kolisekundärinfektion sich erklären lassen, vgl. S. 14/15.

Da systematische Untersuchungen über Koliagglutionen bei Darmtuberkulose nicht vorhanden zu sein scheinen, so nahm ich bei einer Reihe vorgeschrittener Phthisen diese Untersuchungen vor, in der Voraussetzung, dass meist bei vorgeschrittener Lungentuberkulose (nach Schmaus in 70 pCt. der Fälle) Ulzerationen der Darmwand vorhanden sind; bei vier von fünf Sektionen ergab sich auch richtig Darmtuberkulose; in einem Fall (R) war sie schon während des Lebens sicher diagnostiziert worden.

Zur Erläuterung der Tabelle auf S. 28/29 dienen folgende Bemerkungen:

Die Methode bei den Untersuchungen ist die S. 9/10 ausführlich besprochene, wo auch die Zeichen für den Grad der Agglutinationsstärke (||, ++, +, ±, 0) erklärt sind.

Die unterstrichenen Zeichen bedeuten die Agglutinationsresultate zwischen Krankenserum und dem eigenen Kolistamm.

< bedeutet, das bei der dahinterstehenden Serumverdünnung keine mikroskopisch deutlich erkennbare Agglutination mehr eintrat; > bedeutet, dass bei der betreffenden Verdünnung noch Agglutination = ++ eintrat.

Die Nummern der Sera und Kolistämme entsprechen sich, so dass z. B. Serum No. 7 und Kolistamm No. 7 von demselben Patienten stammt.

Die Kolistämme 1—20 stammen von Tuberkulösen, sowie die Sera 1—23.

Die Kolistämme R, N und M sind die S. 16 beschriebenen. X ist das Serum eines Patienten mit perityphlitischer Reizung, R-Kaninchen-Serum stammt von dem S. 17 beschriebenen mit Koli R geimpften Tier.

Es wurden geprüft:

Von Koli No. 3 fünf Kolistämme (a—e); ein Stamm von der Zeit der Blutentnahme, vier Stämme aus einem Fäzesausstrich $2^1/_2$ Monate später, davon ein Stamm durch Mischung mehrerer Kolonien des Urausstriches gewonnen.

Von Koli No. 4 zwei Kolistämme (a, b) aus der Zeit der Blutentnahme.

Von Koli No. 6 vier Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 6a, b flache Kolonien bildend, 6c durch Mischung mehrerer Kolonien erhalten, 6d dickere Kolonien bildend.

Von Koli No. 7 vier Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 7a, b, c Reinkulturen einzelner Kolonien, 7d gemischte Kultur.

Von Koli No. 8 drei Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 8a, b Reinkulturen aus einzelnen Kolonien, 8c Mischkultur.

Von Koli No. 9 drei Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 9a, b Reinkulturen, 9c Mischkultur.

Von Koli No. 10 zwei Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 10a Reinkultur aus einer einzelnen flachen Kolonie, 10b Mischkultur.

Von Koli No. 15 drei Kolistämme aus 2 Fäzesausstrichen; 15a, b aus dem 1. Fäzesausstrich, 15c aus einem Fäzesausstrich nach einigen Tagen.

Von Koli No. 18 vier Kolistämme aus 1 Fäzesausstrich; 18a, b, c Reinkulturen einzelner Kolonien, d Mischkultur.

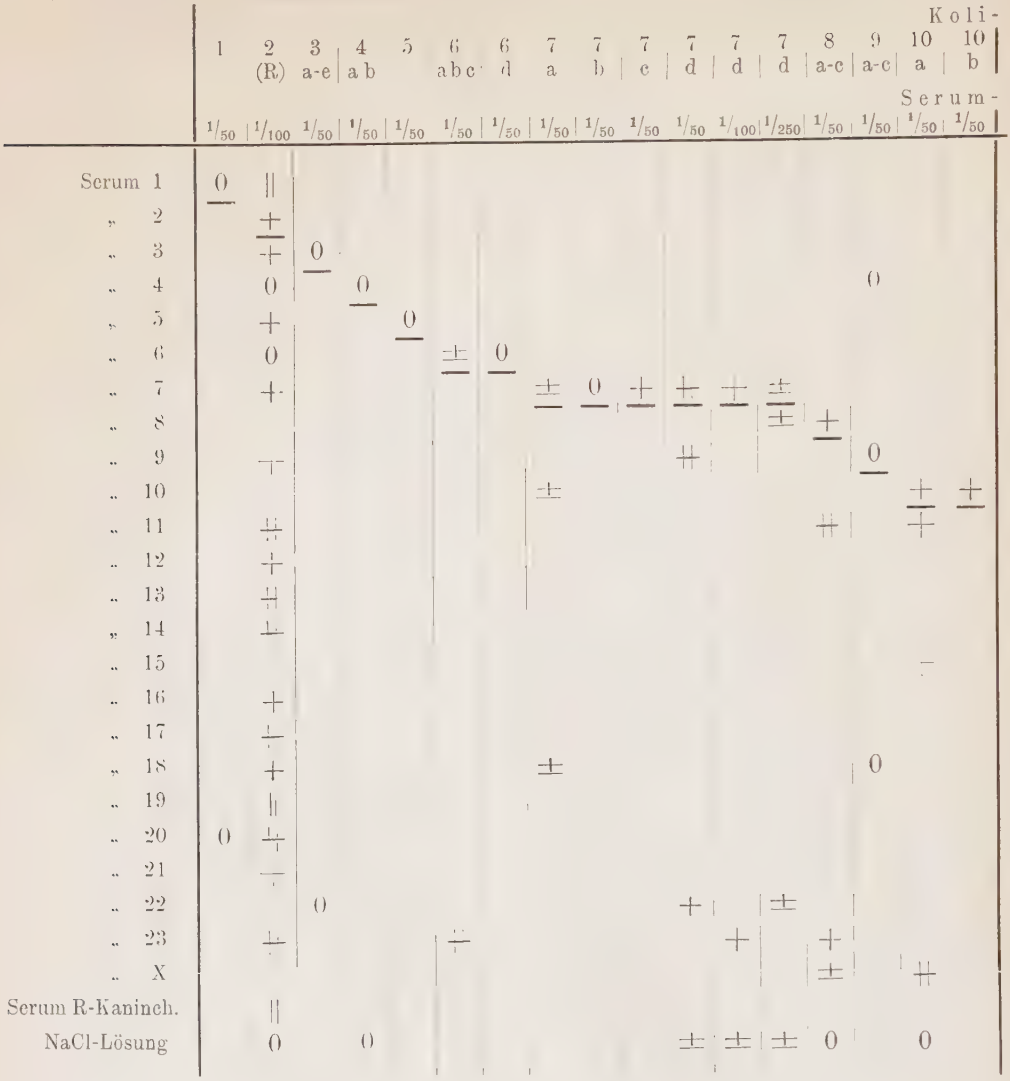
Aus dem etwas diarrhoischen Stuhl des Patienten 23 konnten bei zweimaligem Ausstrich aus dem 1. Stuhl und einem dritten Ausstrich eines späteren Stuhles eigentümlicherweise keine typischen roten grossen Kolikolonien auf Drigalski-Agarplatten gezüchtet werden.

Fall 2, 11, 14 und 20 endeten während der Beobachtungszeit letal. Bei allen vieren wurden bei der Sektion Darmgeschwüre nachgewiesen.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist, dass nicht in einem einzigen Fall von 20 Phthisen erhöhte Agglutination des eigenen Kolistammes gefunden wurde. Wurde Agglutination desselben gefunden, so war derselbe entweder sehr leicht agglutinabel, was durch Parallelversuche mit anderem Serum nachgewiesen wurde, oder er zeigte sogar Spontanagglutination, wie aus den Kontrollversuchen mit Kochsalzlösung sich ergab; diese Spontanagglutination trat jedoch bei der zwei- bis dreistündigen Beobachtungszeit nur in Spuren auf.

Um sicherer den Kolistamm zu finden, der eventuell Sekundärinfektion des erkrankten Organismus bewirkt hätte, stellte ich Versuche mit verschiedenen Kolikolonien an und mischte auch bisweilen eine Anzahl von Kolikolonien des ersten Ausstriches, um vielleicht den fraglichen infizierenden Stamm wenigstens in der Mischung zu finden, vertreten durch leicht agglutinable Bakterienindividuen. Doch wenn es

Agglutination des eigenen



Anmerkung: Erklärung der Zeichen s. im Text.

einmal so schien, als wäre ein „isohomologer“ Stamm gefunden, für den sich spezifische Agglutinine entwickelt hätten, so zeigten schon Parallelversuche, dass der Stamm überhaupt besonders leicht agglutinabel war.

Wenn nun doch Fälle von erhöhter Agglutination speziell des eigenen Koli bei Tuberkulose vorkommen, wie der Fall R. S. 26 zeigt, und dabei die Agglutinationskurve ansteigt und nachher wieder fällt, so muss an eine aussergewöhnliche Wirkung des B. coli gedacht werden, d. h. an eine wohl meist auch klinisch in Erscheinung tretende Infektion durch ein B. coli.

Manche Untersuchungen — z. B. die Veränderung eines Koli-

Kolistammes bei Tuberkulose.

stamm 11	12	13	14	15 a b	15 c	16	17	18 a-d	18 a-b	19	19	20	N	N	M	M	R-Koli Agglutination = + bei Serum-Verdünnung
Verdünnung 1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/50	1/100	1/50	1/50	1/100	1/50	1/100	1/50	1/50	1/100	1/50	1/100	
													±				1 : 250
		0															1 : 100
	0												+				1 : 100
±																	< 1 : 50
																	1 : 100
																	< 1 : 50
																	1 : 100
																	1 : 50
																	1 : 100
																	> 1 : 50
±																	1 : 250
—	0											0			0		1 : 100
	—	0											0			±	1 : 100
		—	0									0			±		> 1 : 100
			—	0	±												1 : 50
				—	—	0											1 : 250
						—	0					0			+	+	1 : 250
							—	±	±								1 : 100
+	0	0						—	—	±	0			0	+		1 : 1000
		0	0							—	—	0	+	+	+		1 : 500
												0			+		1 : 100
								+									1 : 50
															+		1 : 250
																	1 : 50
±															0		1 : 2500
0					±			0							0	0	0

stammes durch Tierpassage (Radzievsky), der Fall Wolfs, wo ein als Zystitiserreger auftretendes B. coli in bezug auf Wachstum und Agglutination sich wesentlich vom Darmkoli des betreffenden Patienten unterschied, obwohl es möglicherweise von diesem abstammte, die Aenderung der Darmflora durch Kalomel (Cany) — scheinen darauf hinzuweisen, dass die Koliflora im Körper sich verändern kann. Hier wären eingehende systematische Untersuchungen am Platze, welche eine solche Inkonstanz der Bakterienarten direkt beweisen und dann einen wesentlichen Beitrag zur Unterstützung der Lehre von der Inkonstanz der Arten überhaupt liefern würden.

Literatur.

1. Abel, Bakteriologisches Taschenbuch. 9. Aufl. 1905. — 2. L. Beco, Zentralbl. für Bakteriologie. 1899. S. 136/9. — 3. M. Biberstein, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 27. 1898. S. 347—374. — 4. Bruns und Kayser, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. Bd. 43. 1903. S. 401—425 — 5. G. Cany, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1902. Abt. I. Orig. Bd. 32. S. 769—775. — 6. A. Castellani, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1902. Bd. 40. S. 1—20. — 7. Conradi-Drigalski-Jürgens, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1902. Bd. 42. — 8a. M. P. Courmont, Semaine médicale. 1896. S. 294. — 8b. P. Courmont und A. Lesieur, Presse méd. 1901. Zit. in Journal de physiol. et de pathologie générale. Bd. 3. 1901. — 9. P. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. 1904. — 10. Gabritschewsky, zit. in Zentralbl. f. Bakteriologie. Bd. 17. S. 833. — 11. Bruno Galli-Valério, Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abt. Orig. 1906. Bd. 41. S. 644. — 12. Mauro Jatta, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 33. — 13. G. Jürgens, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1903. Bd. 43. — Medizinische Klinik. 1905. No. 25. — Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 1 u. 2. — 14. Jul. G. Iversen, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1905. Bd. 49. S. 1—119. — 15. Fritz Kirstein, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1904. Bd. 46. S. 229—260. — 16. Krencker, Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abt. Orig. 1905. Bd. 39. S. 14 ff. — 17. Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Uebers. v. Jul. Meyer. 1902. — 18. W. Migula, System der Bakterien. 1900. — 19. Orlowski, (Diss.) St. Petersburg. 1897. Zit. in Zentralbl. f. Bakteriologie. Abt. I. Referate. 1897. Bd. 22. S. 134. — 20. Rich. Paltauf, Kolle u. Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 4, 1. — 21. Pfaundler, Zentralbl. f. Bakteriologie. I. Abt. 1898. Bd. 23. S. 9 ff., 71 ff. ,131 ff. — Kolle und Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1904. Bd. 4, 2. S. 905—928. — Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 15. S. 472 ff. — 22. V. Porcile, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1905. Bd. 50. S. 215—246. — 23. Radzievsky, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 34. S. 369—453. — 24. M. A. Rodet, Journal de physiol. et de pathol. générale. 1899. p. 806 ff. — Journal de physiol. et de pathol. générale. 1900. Tome 2. p. 154—165. — Ibid. p. 615—628. — Ibid. p. 629—643. — 25. Rostoski, Die Serumdiagnostik. 1903. — 26. C. Jul. Rothberger, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 34. S. 79—117. — 27. Sacquépée, Presse méd. 1901. Zit. in Journal de physiol. et de pathol. générale. 1901. Tome 3. — 28. Henry Lee Smith, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1899. Bd. 25. S. 689—693. — 29. R. Stern, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1898. Bd. 23. S. 673 ff. — 30. Sternberg, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1900. Bd. 34. S. 349—367. — 31. Uhlenhuth, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1897. Bd. 26. — 32. Van de Velde, Bulletin de l'académie royale de médecine de Belgique. 1897. p. 261 ff. — 33. Widal et Nobécourt, Semaine médicale. 1897. p. 285—287. — 34. Sidney Wolf, Zentralbl. f. Bakteriologie. 1899. Bd. 25. S. 311—319. — 35. Leo Zupnik, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1905. Bd. 49. S. 447—540.

Zum Schluss sei es mir noch gestattet, Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. Kraus für die gütige Ueberlassung des Materials und für die Erlaubnis zur Benützung des Laboratoriums und Herrn Professor Dr. Jürgens für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Unterstützung bei derselben meinen gehorsamsten Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Typhus- und Kolibazillen haben sich beide durch Anpassung an den tierischen bzw. menschlichen Organismus differenziert aus demselben saprophytischen Stammbakterium, das sich als sogenannte Uebergangsform häufig im Wasser nachweisen lässt.

II.

Der Achillessehnenreflex ist — jedenfalls in manchen Fällen — in ein tieferes Rückenmarksegment zu lokalisieren als der Kern des N. peronaeus.

III.

Bei infizierten Wunden sollte man vor allem auf Austrocknung der Wunde bedacht sein, was am einfachsten erreicht wird, indem man die Wunde unter leichtem Verband trockener, warmer Luft aussetzt.

Lebenslauf.

Ich, Karl Eduard Mayer, evangelischer Konfession, geboren am 7. Dezember 1883 zu Nürtingen (Württemberg), bin der Sohn des Gymnasialrektors Otto Mayer zu Esslingen a. N. und seiner Ehefrau Sophie geb. Mezger.

Ich besuchte das Gymnasium zu Esslingen a. N., wo ich im Juli 1902 die Reifeprüfung bestand. Im Oktober 1902 trat ich als Studierender in die Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen zu Berlin ein; vom 1. April bis 30. September 1903 diente ich als Einj.-Freiwilliger im 4. Garde-Regiment zu Fuss; am 14. März 1905 bestand ich das Tentamen physicum. Am 1. Oktober 1907 wurde ich als Unterarzt zur Königl. Charité kommandiert und war dort auf der II. medizinischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. Kraus), auf der gynäkologischen Klinik (Geh. Rat Prof. Dr. Bumm), auf der chirurgischen Nebenabteilung (Prof. Dr. Köhler) und auf der Nervenklinik und Nervenpoliklinik (Geh. Rat Prof. Dr. Ziehen) beschäftigt. Am 30. September 1908 verliess ich die Königl. Charité und wurde zur Kaiser Wilhelms-Akademie zur Ablegung der medizinischen Staatsprüfung an der Königl. Universität zu Berlin kommandiert. Januar 1909 bestand ich die Staatsprüfung und erhielt die Approbation als Arzt.